

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.


Novel thieno[2,3-b]pyrrole derivatives, process for their preparation and the pharmaceutical compositions which contain them

Patent Number: FR2565981
Publication date: 1985-12-20
Inventor(s): WIERZBICKI MICHEL;; TORDJMAN CHARLES;; HUGON PIERRE
Applicant(s): ADIR (FR)
Requested Patent: ☐ FR2565981
Application Number: FR19840009376 19840615
Priority Number(s): FR19840009376 19840615
IPC Classification:
EC Classification: C07D495/04
Equivalents:

Abstract

New thieno[2,3-b]pyrrole derivatives, which can be used as medicaments and which correspond to the

formula  in which: R1 is C1-C5 alkyl; R2 is hydrogen or C1-C5 alkyl; R'2 is cyano, carboxy, COOM,

COOR or  R3 is hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy or alkylthio, each being C1 to C5, CF3, SCF3, NO2, NH2 or OH. These novel derivatives can be used in therapy especially in the treatment of acute or chronic pains.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° d publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 565 981

②1 N° d'enregistrement national : **84 09376**

⑤1 Int Cl* : C 07 D 495/04; A 61 K 31/40 // (A 61 K 31/40,
31:38) (C 07 D 495/04, 207:333, 333:10).

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 15 juin 1984.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 51 du 20 décembre 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : AD/R. — FR.

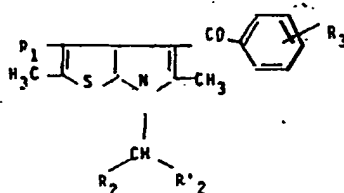
⑦2 Inventeur(s) : Michel Wierzbicki, Charles Tordjman et
Pierre Hugon.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) :

⑤4 Nouveaux dérivés de thiéno [2,3-b] pyrrole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les
renfermant.

⑤7 Nouveaux dérivés de thiéno [2,3-b] pyrrole, utilisables
comme médicaments et répondant à la formule

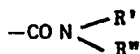


dans laquelle :

R₁ est alcoyle de C₁ à C₆;

R₂ est hydrogène ou alcoyle de C₁ à C₆;

R'₂ est cyano, carboxy, COOM, COOR ou



R₃ est hydrogène, halogène, alcoyl, alcoxy ou alcoylthio cha-
cun de C₁ à C₆, CF₃, SCF₃, NO₂, NH₂ ou OH.

Ces nouveaux dérivés peuvent être utilisés en thérapeutique
notamment dans le traitement des douleurs aiguës ou
chroniques.

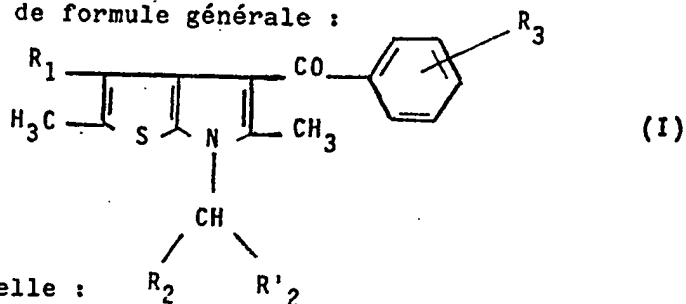
FR 2 565 981 - A1

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention a pour objet les nouveaux dérivés de thiéno [2,3-b] pyrrole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

5 Elle concerne particulièrement les dérivés de thiéno [2,3-b] pyrrole de formule générale :



dans laquelle :

10 R_1 représente un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

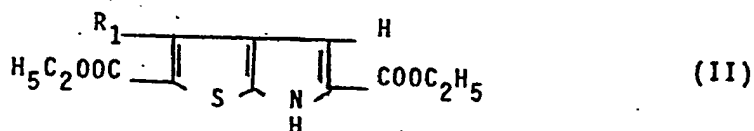
15 R'_2 représente un radical cyano, un radical carboxy, un groupe $-COOM$ dans lequel M représente un métal alcalin ou alcalino terreux, un radical $-COOR$ dans lequel R représente un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, ou un radical $-CO N \begin{matrix} \diagup R' \\ \diagdown R'' \end{matrix}$ dans lequel R' et R'' ,

identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, ayant de 1 à 5 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée ; et

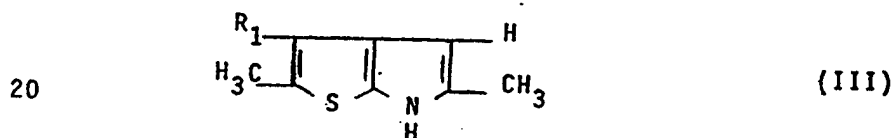
5 R_3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alcoyle, alcoxy ou alcoylthio ayant chacun de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou un radical CF_3 , SCF_3 , NO_2 , NH_2 ou OH .

10 La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des dérivés de formule générale I caractérisé en ce que :

- l'on réduit les diesters de formule générale II :

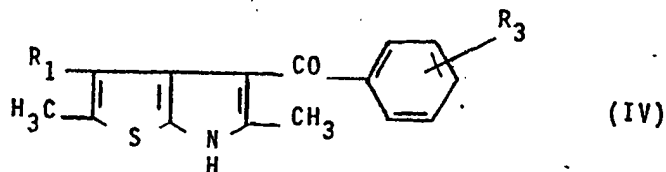


15 dans laquelle R_1 a la signification énoncée précédemment, au moyen d'un réducteur approprié en opérant dans un solvant convenable pour obtenir les alcoyl-3 diméthyl-2,5 thiéno [2,3-b] pyrrole de formule générale III :



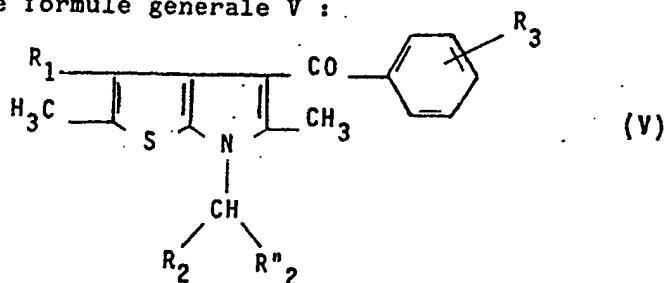
20 dans laquelle R_1 a la signification précédemment définie,

- l'on acyle les dérivés III au moyen de réactifs appropriés pour obtenir les dérivés de formule générale IV :



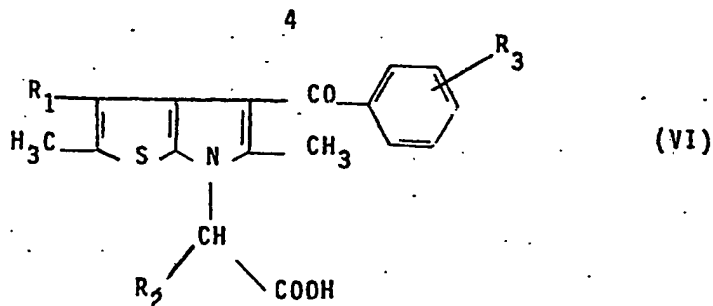
- 5 dans laquelle R_1 et R_3 ont les significations définies précédemment ;

- 10 - l'on alcoyle les dérivés IV au moyen d' α -halogéno esters, (ou d'halogéno amides ou d'halogéno nitrile...) en présence d'une base dans un solvant adéquat pour obtenir les dérivés de formule générale V :



- 15 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que précédemment définis et R''_2 représente un radical cyano COOM, COOR ou $-\text{CO N} \begin{array}{l} \text{---} \text{R}' \\ \text{---} \text{R}'' \end{array}$ tels que précédemment définis,

- l'on hydrolyse ensuite les esters de formule V dans laquelle R''_2 représente COOR pour obtenir les acides correspondants de formule générale VI



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations précédemment énoncées.

L'ensemble des dérivés V et VI forme l'ensemble des dérivés de formule générale I.

La réduction des diesters de formule II s'effectue avantageusement au moyen d'un agent réducteur approprié comme par exemple un hydrure alcalin, un alumino hydrure alcalin, un borohydrure alcalin, ou un métal alcalin, dans un solvant approprié comme par exemple un éther (éther éthylique, tétrahydrofuranne, dioxanne, diméthoxy-éthane) ou l'ammoniac liquide ou un hydrocarbure aromatique.

L'acylation des dérivés de formule générale III s'effectue avantageusement au moyen de réactifs appropriés comme par exemple :

- selon la méthode de Friedel-Craft au moyen d'un halogénure de benzoyle substitué ou non, convenablement choisi, en présence d'un catalyseur du type acide de Lewis ($AlCl_3$, $TiCl_4$, $SnCl_4$, HF, BBr_3 etc...) dans un solvant comme $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , CS_2 , ou le nitrobenzène.
- selon la méthode de Vilsmeier, au moyen d'un benzamide, convenablement choisi, en présence d'un catalyseur, comme $POCl_3$, dans un solvant adéquat, par exemple le dichloroéthane.

Les dérivés benzoylés de formule générale IV sont alcoylés avantageusement au moyen d' α -halogéno esters (ou halogéno amides ou halogéno nitriles etc...) en présence de base dans un solvant adéquat comme par exemple KOH dans l'éthanol, NaH dans le diméthylformamide, C_2H_5ONa dans l'éthanol ou tert.Bu OK dans le tert.butanol ; les esters (ou autres) obtenus ainsi sont alors saponifiés au moyen d'une base en solution aqueuse puis hydrolysés au moyen d'un acide en solution aqueuse.

10 La matière première de formule II a été préparée selon la méthode que nous décrivons plus spécifiquement pour la synthèse du diéthoxycarbonyl-2,5 méthyl-3 thiéno [2,3-b] pyrrole :

1 mole d'acétamido-2 cyano-3 éthoxycarbonyl-5-méthyl-4 thiophène (préparé selon la méthode de Gewald K. et coll., Chem. Ber. (1966), 99, p. 94 et 2712, à partir de l'acétate d'éthyle.) est portée à reflux dans 1,6 l d'acétone avec 217 g de bromoacétate d'éthyle et 250 g de carbonate de potassium pendant 24 heures. Après quoi, le mélange est précipité sur 6 litres d'un mélange eau-glace, (1/1). On agite vigoureusement, filtre le précipité obtenu, le sèche à l'air, le lave avec 500 ml d'un mélange glacé eau-éthanol (60/40), le sèche à nouveau, et le lave enfin avec 700 ml d'un mélange cyclohexane-benzène (6/1). Le produit obtenu (287 g -0,85 mole) est alors agité dans 1,2 litres d'HCl concentré, maintenu à une température inférieure à 10°C, sous un courant d'azote. On additionne progressivement 104 g de nitrite de potassium dans 180 ml d'eau, en maintenant la température. Une fois l'addition terminée, on maintient l'agitation quelques minutes, puis on ajoute 7,2 litres d'un mélange eau-glace. On agite vigoureusement. Le précipité jaune obtenu est essoré sommairement et rincé à l'eau jusqu'à presque neutralité. Il est alors porté à reflux dans 3 litres d'éthanol,

jusqu'à fin du dégagement d'azote. Après quoi, on concentre le milieu réactionnel par distillation jusqu'à 1 litre, on ajoute 300 ml d'eau et agite vigoureusement. Une fois la cristallisation terminée, on filtre le précipité et le sèche. On obtient ainsi 191 g (0,68 mole) de diéthoxycarbonyl-2,5 méthyl-3 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F. : 139°C.

De la même manière a été préparé :

- le diéthoxycarbonyl-2,5 n.propyl-3 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F. : 137-138°C ;

Les dérivés de formule générale I possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes, notamment principalement des propriétés analgésiques, et, à un degré moindre, des propriétés anti-inflammatoires.

- 15 Leur toxicité est faible, leur DL₅₀ déterminée par voie orale chez la souris se situe entre 250 et 2000 mg/kg.

L'activité analgésique des dérivés de l'invention a été mise en évidence notamment par le test de Hendershot, 20 L.C., Forsaith, J.J., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1959), 125, 237, relatif aux crampes abdominales induites par la phényl benzoquinone, et par le test de Koster R., Anderson M., de Beer E.S., Fed. Proc. (1959), 18, 412, relatif aux étirements à l'acide acétique. Pour chacun de 25 ces tests, la dose efficace moyenne DE₅₀ se situe pour les dérivés de l'invention entre 5 et 100 mg/kg en administration orale chez la souris Swiss.

L'activité anti-inflammatoire des dérivés de 30 l'invention a été étudiée selon différents tests.

En particulier, selon le test de La Belle A. et Tislow R., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1950), 98, 19, relatif à la douleur provoquée par une arthrite au nitrate d'argent, la dose efficace, moyenne (DE_{50}) des produits de l'invention se situe entre 50 et 200 mg/kg en administration orale chez le rat.

Avec le test de Sancilio L.F., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1969), 168, 199, concernant la pleurésie à la carragénine, les produits de l'invention présentent une activité très significative entre 12,5 et 200 mg/kg en administration orale chez la souris Swiss.

Enfin, selon le test de Winter C.A., Riseley E.A., et Nuss. G.W., J. Pharmacol., Exp. Ther. (1963), 141, 369, relatif aux granulômes au coton, aucun des produits de l'invention ne donne d'activité importante à des doses inférieures à 50 mg/kg en administration orale chez le rat S.D.

Par ailleurs, avec le test de la plaque chauffante selon la méthode de Chen I.Y.P. et Beekman H., Science (1951), 113, 631, les doses actives des dérivés de l'invention sont supérieures à 50 mg/kg en administration sous-cutanée, chez la souris NMRI, ce qui montre l'absence d'activité centrale pour les composés ainsi testés.

L'application du test de Flower R.J., Chung H.S. et Cushman D.W., Prostaglandines (1973), (4), 325, aux dérivés de l'invention a montré que certains de ces dérivés sont inhibiteurs des systèmes enzymatiques de synthèse des prostaglandines pour des doses inhibitrices moyennes (DI_{50}) pouvant descendre jusqu'à 10^{-6} M ce qui tend à prouver que les dits-produits ont un mode d'action considéré comme périphérique.

Les propriétés pharmacologiques ci-dessus décrites ainsi que la faible toxicité de dérivés de formule générale I permettent leur utilisation en thérapeutique principalement dans le traitement des douleurs aiguës ou chroniques et notamment des douleurs accompagnant un processus inflammatoire (douleurs rhumatismales d'arthrose, d'arthrite, de lombosciatique etc...) des douleurs traumatiques, post-traumatiques ou post-opératoires, des douleurs des sphères ORL, stomatologique ou génito-urinaire, et également de certaines céphalées, névralgies, migraines et douleurs cancéreuses.

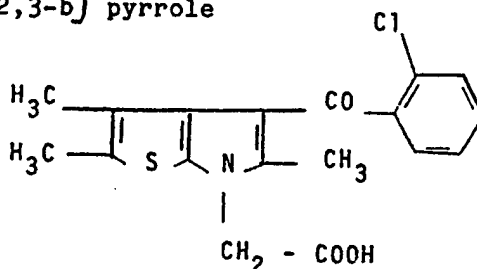
La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif : un composé de formule générale I, mélangé ou associé à un excipient pharmaceutique approprié, comme par exemple, l'eau distillée, le glucose, le lactose, l'amidon, le talc, l'éthyl cellulose, le stéarate de magnésium ou le beurre de cacao.

Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues se présentent généralement sous forme dosées et peuvent contenir de 25 à 250 mg de principe actif. Elles peuvent revêtir par exemple, la forme de comprimés, dragées, gélules, suppositoires, solutions injectables ou buvables, pommades et être, selon les cas, administrées, par voie orale, rectale, parentérale ou locale à la dose de 25 à 250 mg, 1 à 4 fois par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention, les points de fusion étant, sauf mention contraire, déterminés à la platine chauffante de Kofler.

EXEMPLE 1 :

Carboxyméthyl-6 o.chlorobenzoyl-4 triméthyl-2,3,5
thiéno [2,3-b] pyrrole



- 5 a) préparation de triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b]
pyrrole :

19,5 g (0,513 moles) d'hydruure de lithium
aluminium sont ajoutés à 150 ml de THF anhydre sous
agitation, sous atmosphère d'Argon. L'élévation de
10 température amène le mélange au voisinage de l'ébul-
lition. On ajoute en agitant une solution de 34,5 g
(0,114 moles) de diéthoxycarbonyl-2,5 méthyl-3 thiéno
[2,3-b] pyrrole dans 250 ml de THF anhydre. On porte à
reflux pendant 2 heures. Après quoi on ajoute 500 ml
15 d'Acétate d'éthyle, puis après 30 minutes 250 ml d'eau
froide. On filtre sur célite la suspension obtenue. Le
résidu est lavé avec 3 fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Le
solvant est distillé. Le résidu obtenu est repris par
250 ml de dichlorométhane. La solution séchée est filtrée
20 sur 50 g de silice. La silice est lavée par 50 ml de
CH₂Cl₂. On évapore le solvant et obtient ainsi 18,6 g de
triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole.

P.F. : 148°C

(6 CH₃ (RMN) : 2,15 ; 2,28 ; 2,35 ppm)

b) préparation d'o.chlorobenzoyl-4 triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole :

21 ml de SnCl_4 sont ajoutés à une solution de 15 g de triméthyl thiéno-pyrrole précédemment préparés dans 1500 ml de CH_2Cl_2 . On ajoute ensuite 23 ml de chlorure d'o.chlorobenzoyl, et on porte le tout, 16 heures à reflux. On verse alors le mélange sur 1000 g de glace pilée, agite vigoureusement et décante. La phase organique est séchée et le solvant distillé. Le résidu est lavé par 2 fois 300 ml d'éther de pétrole. Le produit séché est repris par 1500 ml de CH_2Cl_2 additionnés de 20 ml de méthanol. La solution est lavée par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10 %, puis lavée à l'eau. La phase organique est séchée, concentrée sous vide jusqu'à 100 ml. Le précipité qui cristallise est recueilli puis séché.

On obtient ainsi 13,5 g d'o.chlorobenzoyl-4 triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F. : 250°C ;

de la même manière, ont été préparés les composés suivants :

- Benzoyl-4 triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F. : 232°C ;

- p-chlorobenzoyl-4 triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F. : 220°C.

c) préparation de carboxyméthyl-6 o.chlorobenzoyl-4 triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole :

2,2 g d'hydrure de sodium en dispersion à 50 % dans l'huile sont lavés à l'éther anhydre puis repris par 25 ml de DMF anhydre. Le mélange est refroidi à 10°C. On ajoute alors une solution de 9 g d'o.chlorobenzoyl-4

triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole dans 50 ml de DMF anhydre ; on agite pendant 30 minutes. On ajoute ensuite 5 ml de bromoacétate d'éthyle, agite le mélange pendant 1 heure $\frac{1}{2}$. On laisse revenir à température ambiante et
 5 distille le solvant sous pression réduite. Le résidu est repris par un mélange de 50 ml d'éthanol et 10 ml de soude (5N). On agite pendant 1 heure, évapore à sec, reprend par 200 ml d'eau. La solution est lavée par 2 fois 50 ml d'éther. La phase aqueuse est concentrée
 10 jusqu'à 50 ml, sous pression réduite à 40°C. On laisse reposer et filtre le précipité formé. Le sel de sodium ainsi recueilli est recristallisé dans 50 ml d'eau, repris par 200 ml d'eau, acidifié à pH2 avec HCl (N). Le précipité formé est lavé à l'eau. On obtient ainsi 9 g de
 15 Carboxyméthyl-6 o.chlorobenzoyl-4 triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole ; P.F. : 218°C ; ν (Co) = 1730 cm^{-1} ;
 δ (CH_3) = 2 ; 2,22 ; 2,33 ppm.

EXEMPLE 2 à 6 :

Les dérivés suivants ont été préparés selon le
 20 procédé décrit dans l'exemple 1 :

2) le carboxyméthyl-6 p-chlorobenzoyl-4 triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole

P.F. = 265°C ;
 ν (CO) = 1730 cm^{-1} - 1625 cm^{-1} ;
 25 δ (CH_3) 1,77 ; 2,23 ; 2,31 ppm ;

3) le carboxyméthyl-6 benzoyl-4 triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole

P.F. = 229°C ;
 ν (CO) = 1730 cm^{-1} ;
 30 δ (CH_3) 1,73 ; 2,22 ; 2,28 ppm ;

- 4) 1' α -carboxyéthyl-6 o.chlorobenzoyl-4 triméthyl-
2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole

P.F. = 220°C ;

ν (CO) = 1720 cm⁻¹ 1630 cm⁻¹ ;

5 δ (CH₃) = (d) 1,80 ; 1,95 ; 2,20 ; 2,30 ppm

- 5) 1' α -carboxyéthyl-6 p-chlorobenzoyl-4 triméthyl-
2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole

P.F. = 171°C ;

ν (CO) = 1710 cm⁻¹ 1630 cm⁻¹ ;

10 δ (CH₃) = (d) 1,84 ; 2 ; 2,31 ppm ;

- 6) 1' α -carboxyéthyl-6 benzoyl-4 triméthyl-2,3,5
thiéno [2,3-b] pyrrole :

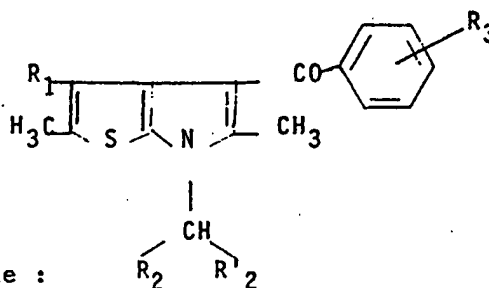
P.F. = 250°C ;

ν (CO) = 1710 cm⁻¹ 1630 cm⁻¹ ;

15 δ (CH₃) = 1,64 ; (d) 1,82 ; 2,22 ppm

REVENDICATIONS

- 1/ Les dérivés de thiéno [2,3-b] pyrrole de formule générale I :



5 dans laquelle :

R_1 représente un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ;

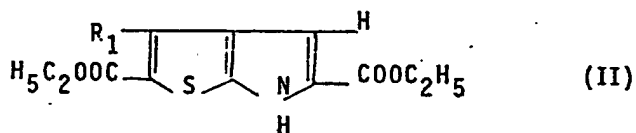
10 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ;

15 R'_2 représente un radical cyano, un radical carboxy, un groupe $-\text{COOM}$ dans lequel M représente un métal alcalin ou alcalino-terreux, un radical $-\text{COOR}$ dans lequel R représente un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, ou un radical $-\text{CO N} \begin{array}{l} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{array}$ dans lequel R' et R'' , identiques ou

différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée ; et

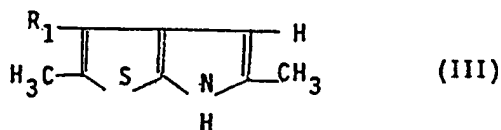
20 R_3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alcoyle, alcoxy ou alcoylthio ayant chacun de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou un radical CF_3 , SCF_3 , NO_2 , NH_2 ou OH .

- 2/ Le carboxyméthyl-6 o.chlorobenzoyl-4 triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole.
- 3/ Le carboxyméthyl-6 p-chlorobenzoyl-4 triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole.
- 5 4/ Le carboxyméthyl-6 benzoyl-4 triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole.
- 5/ L' α -carboxyéthyl-6 o.chlorobenzoyl-4 triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole.
- 10 6/ L' α -carboxyéthyl-6 p-chlorobenzoyl-4 triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole.
- 7/ L' α -carboxyéthyl-6 benzoyl-4 triméthyl-2,3,5 thiéno [2,3-b] pyrrole.
- 8/ Le procédé de préparation des composés de la revendication 1, caractérisé en ce que :
- 15 - l'on réduit les diesters de formule générale II :



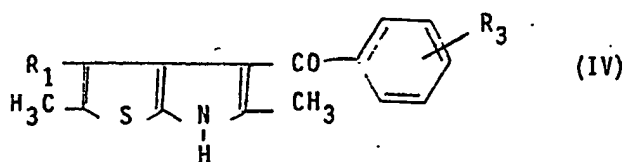
dans laquelle R_1 a la signification définie dans les revendications 1,

au moyen d'un réducteur approprié en opérant dans un solvant convenable pour obtenir les alcoyl-3 diméthyl-2,5 thiéno [2,3-b] pyrrole de formule générale III :



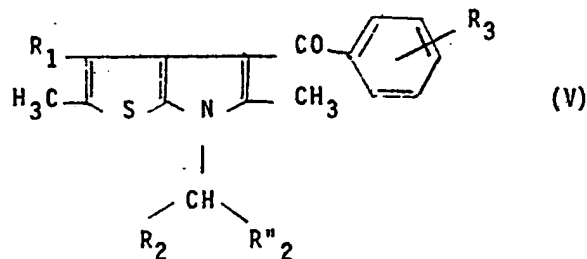
dans laquelle R_1 a la signification définie dans la revendication 1,

- 5 - l'on acyle ces dérivés III au moyen de réactifs appropriés pour obtenir les dérivés de formule générale IV :



dans laquelle R_1 et R_3 ont les significations définies dans la revendication 1,

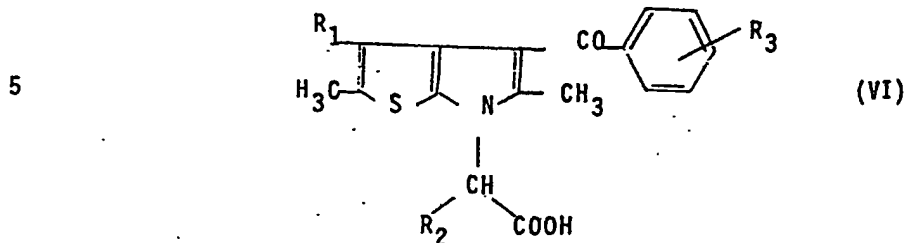
- 10 - l'on acyle les dérivés IV au moyen d' α -halogéno esters ou halogéno amides ou halogéno nitrile, en présence d'une base dans un solvant adéquat pour obtenir les dérivés de formule générale V :



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans la revendication 1 et

- 15 R''_2 représente un radical cyano COOM, COOR ou $-\text{CO}-\text{N}-\begin{matrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{matrix}$ tels que définis dans la revendication 1, et

- l'on hydrolyse ensuite les esters de formule V dans laquelle R''_2 représente COOR pour obtenir les acides correspondants de formule générale VI :



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations définies dans la revendication 1.

- 9/ Les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif, un composé selon les revendications 1 à 7, avec des excipients pharmaceutiques appropriés.
- 10
- 10/ Les compositions pharmaceutiques selon la revendication 9, présentées sous une forme convenant notamment pour le traitement des douleurs aiguës ou chroniques.
- 15